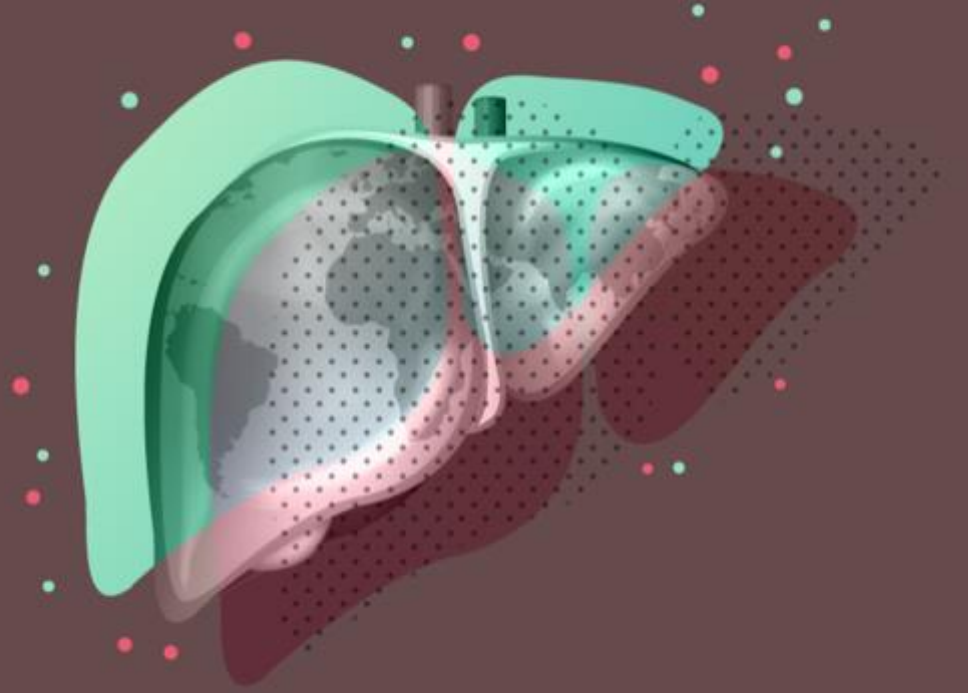


XV.ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

Viral Hepatitlerde Olgular Eşliğinde Zor Durumlar ve Çözümleri

26-28 Haziran 2026

Cumhuriyet Üniversitesi Mihmandar Otel / Sivas



OTURUM 7: HDV Tanısı—Kimi Taramalıyız?

Bulevirtide Deneyimi ve Yeni Geliştirilen Ajanlar—Olgu

YUSUF ARSLAN

Batman Eğitim ve Araştırma Hastanesi

28/06/2026

OLGU

OLGU

- M.T, 46 Y, E
- >20 Yıldır HBV+HDV
- 2011'den beri HBV tedavisi alıyor
- 2011-2022: Lamivudin
- Lamivudin direnci gelişince 2022'de TDF'e geçilmiş ve halen almakta.
- **Peg-IFN-alfa tedavisini 1 yıla yakın kullanmış. (HDV RNA: 560.000-22.000)**
- Anne ve 2 kardeşinde HBV (1 kardeş HDV)

Laboratuvar Bulguları Şubat-2024

Parametre	Sonuç	Referans	Parametre	Sonuç	Referans
AST	52	0-35	Total bilirubin	0.5	0.3-1.2
ALT	54	0-35	Direkt bilirubin	0.2	0-0.2
ALP / GGT	69/93	30-120 0-55	Albümin	44.8	35-52
INR	1.1	0.8-1.2	Kreatinin / eGFR	0.95	0.7-1.3
Trombosit	155000	130.000- 400.000	AFP	4.0	0-8.1
Lökosit / Hb	3420/14.0	4.5-10.5 12-18			

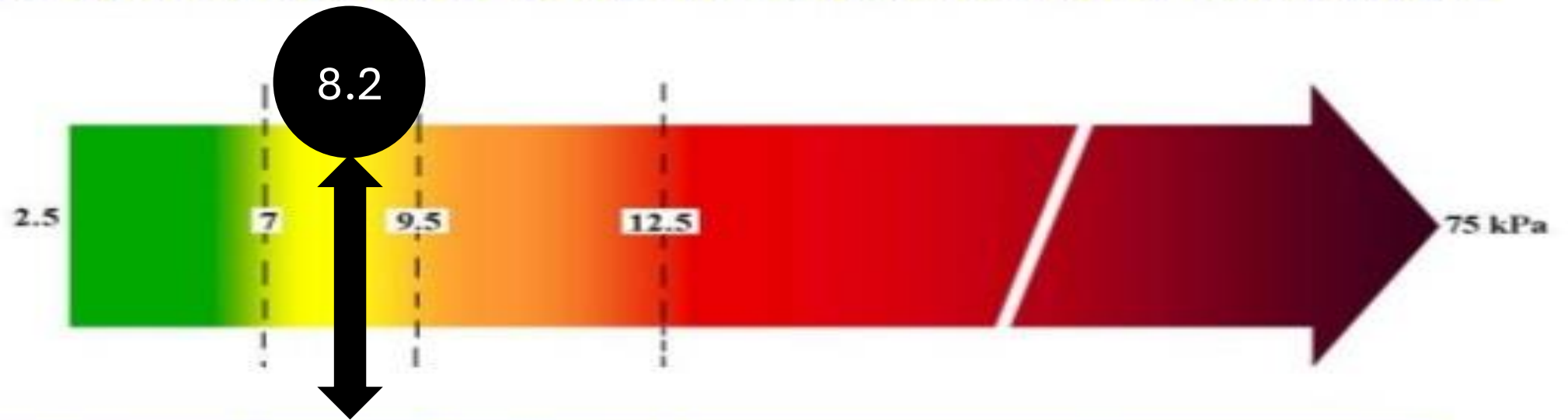
- Skorlar**
- Child-Pugh: 5 (Clas A)
 - MELD / MELD-Na: 7
 - FIB-4: 2.1
 - APRI: 0.96

Viral Serolojik ve Moleküler Belirteçler

HBV	Sonuç	HCV / HDV	Sonuç
HBsAg	+	Anti-HCV	-
Anti-HBs	-	HCV-RNA	-
HBeAg / Anti-HBe	-/+	Anti-HIV	-
Anti-HBc IgG / IgM	+/-	Anti-HDV	+
HBV-DNA (IU/mL)	Negatif	HDV-RNA	<u>7.627.000 IU/mL</u>

Görüntüleme ve İleri Tetkikler

Liver stiffness cut-offs in chronic liver diseases



Matavir	F0-F1	F2	F3	F4
----------------	--------------	-----------	-----------	-----------

Fibrosis	Mild	Sign	Severe	Cirrhosis
-----------------	-------------	-------------	---------------	------------------



Elimizdeki veriler ışığında

- Peg-Ifn-alfa tedavi deneyimi
- HBV tedavisi almakta
- HDV-RNA: 7.627.000 IU/mL
- KCFT yüksek (ALT:54 U/L, AST:52 U/L)

- KC biyopsisi: F2
- FIB4: 2.1 (>1,45)
- APRI:0.96 (>0.5)
- Fibroscan:8.2 kPa
 - (metavir:F2, Fibrozis:orta)

- MELD skoru :7
- Child-pugh: Class A

Bu Hastayı nasıl yönetirsiniz ?

İzlerim

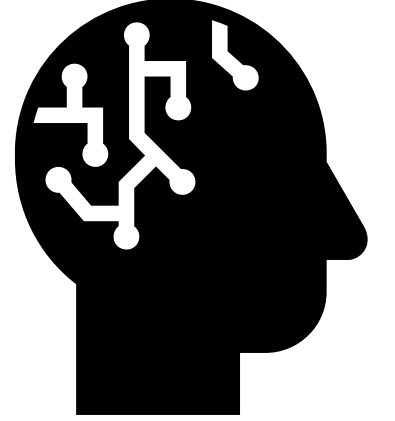
Peg-Ifn-alfa başlarım

Alternatif tedavi öneririm

Kararsızım

Olgumuz bizi şaşırtıyor

- Maddi durumum iyi
- Araştırdım ve bir ilaç olduğunu öğrendim
- Almanya'da yakınlarım var.
- Bu gidişimde oradan bir kutu ilaç aldım



Nasıl ve ne kadar süre kullanacağımı bilmiyorum.

Önerileriniz dahilinde;
bu ilacı her ay düzenli almaya hazırım

- Bulevirtide
- 6200 Euro/kutu
 - Uçak-konaklama-hastaneden reçete vs..toplam aylık maliyet 10.000 Euro!!



Bu aşamada ne yapardınız?

Deneyimim yok. Deneyimli hocalarıma yönlendirirdim.

Güncel rehberlerin önerisine uygun şekilde tedavi önerirdim

Riske girmez ve tedavi önermezdim

Kararsızım

Ne yaptık?

Deneyimim yok. Deneyimli hocalarıma ~~yönlendirirdim.~~ **DANIŞTIK**

Güncel rehberlerin önerisine uygun şekilde tedavi önerdik

- Bulevirtide, Peg-IFN-alfa ile birlikte EMA, FDA onaylı TEK ilaç..
- Hasta söz verdiği gibi ilacı aylık temin edebildi.

Tedavinin 1. ayı

HDV-RNA:1.605.000 IU/mL

ALT:39 U/L

AST:38 U/L

PLT:205000 / μ L

HBV-DNA:NEGATİF

Tedavinin 6. ayı

HDV-RNA:45.000 IU/mL (başvuruda 7.627.000)

ALT:35 U/L

AST:39 U/L

PLT:235000 / μ L

HBV-DNA:NEGATİF

Son sorular!

- Tedaviden fayda gördü mü? Beklentimiz nedir?
 - **HDV RNA:45.000!**
- Bu tetkikler ışığında tedaviye devam eder misiniz?
- İzlem aralığımız ve süremiz nasıl olacak?
- Tedaviyi ne kadar süre alacak?

Para mutluluk getirmedi!

- Hasta 6 aylık tedaviden sonra ilacı kesmeye karar veriyor
- Masraflı ...
- Ama masraftan ziyade her ay Almanya'ya gidiş geliş zorunluluğu ve bu yolculukların getirdiği yorgunluk, zaman kaybı, işlerinde aksama ve psikolojik yıpranma...

Hepatit D: Çözülmemiş puzzle

Viral hepatitlerin en agresif formlarından biri

Defektif bir virüstür

- Ko-infeksiyon veya süperinfeksiyon

HBsAg pozitif hastaların **%2-5'inde!**

HCC ve siroz gelişimi riski!

Hâlâ yanıtlanmamış birçok sorunla karşı karşıyayız
(yaklaşık 40 yıldır virüsü bilmemize ragmen)



Bulaşma Yolları

- HBV ile bulaş riski olan herkes, HDV açısından da risk altındadır. HDV bulaşı çoğunlukla parenteraldir.
- Kan ve diğer vücut sıvıları ile temas başlıca bulaş yoludur.
- Vertikal bulaş nadirdir (%1–7).
- Enjeksiyon ilaç kullanımı, MSM, seks işçileri ve HBV/HIV/HCV yükü yüksek popülasyonlar daha yüksek risk taşır.

HDV Virus Yapısı ve Moleküler Özellikleri



RNA Genomu

1.7 kb, dairesel negatif tek iplikli RNA —
RNA dünyasının en küçük patojeni



Delta Antijeni (HDAg)

S-HDAg (24 kDa): replikasyon aktivatörü |
L-HDAg (27 kDa): replikasyonu inhibe eder,
virion farnesilasyonunu tetikler



Zarf Proteinini

HBV'nin HBsAg proteini kullanılır —
HDV kendi zarfını üretemez → HBV bağımlılığı



Ribozim Aktivitesi

Kendi kendini kesen RNA ribozimi —
Virozit benzeri yapı (HDAg + RNA)

8 Genotip — Farklı Coğrafya, Farklı Klinik

GT-1

Batı Avrupa, Kuzey Amerika

Orta şiddet

GT-2

Japonya, Tayvan, Pasifik

Hafif seyir

GT-3

Güney Amerika (Amazon havzası)

Ağır, hızlı ilerleme

GT-4

Japonya, Batı Avrupa

Orta

GT-5/6

Afrika (Batı & Orta)

Veriler kısıtlı

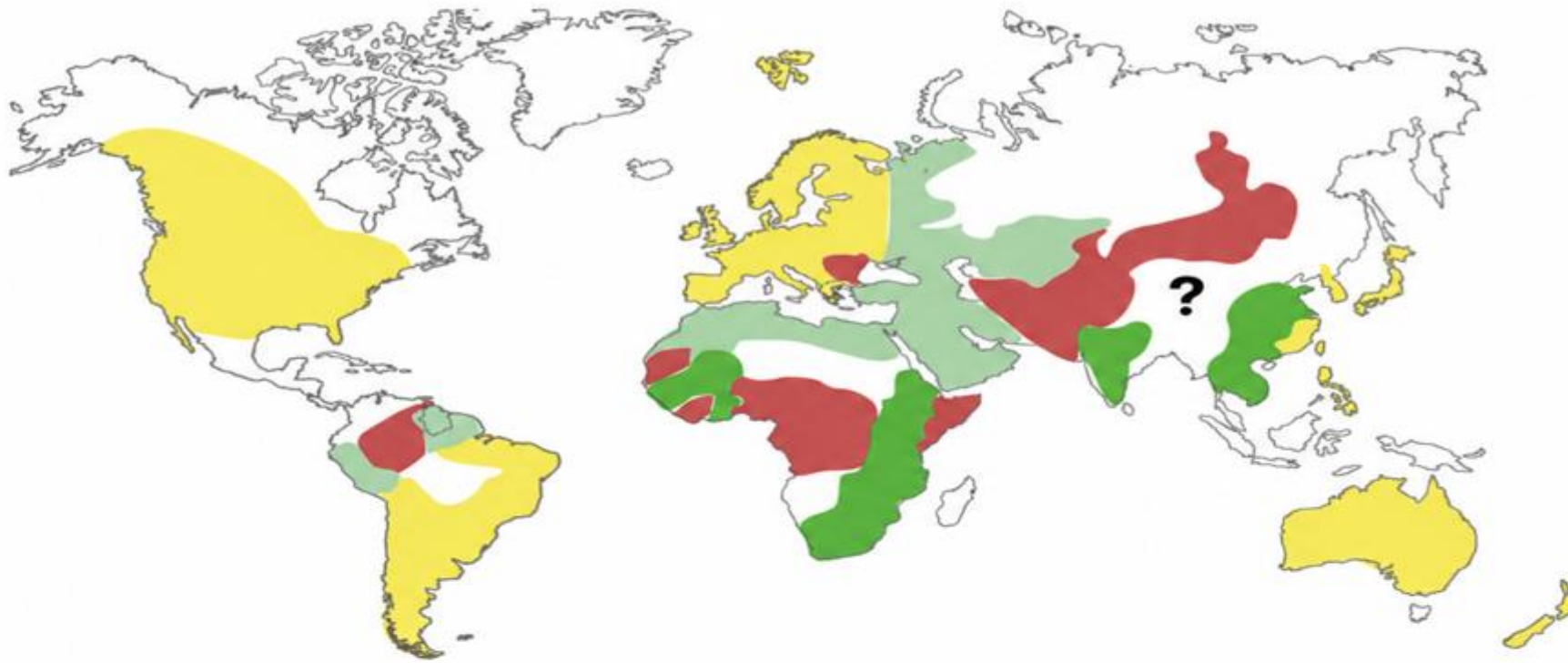
GT-7/8

Afrika (Orta/Doğu)

Yeni tanımlanan



Türkiye: GT-1 hakimiyeti (%85–90)



Yerel popölasyonda HDV sıklığı azalmakta, olgular daha çok göçmen nüfusta görölmektedir



HBV aşılmasının uygulandığı Avrupa ve Kuzey Amerika dışındaki ölkelerde HDV prevalansı değişken hızlarda azalmaktadır



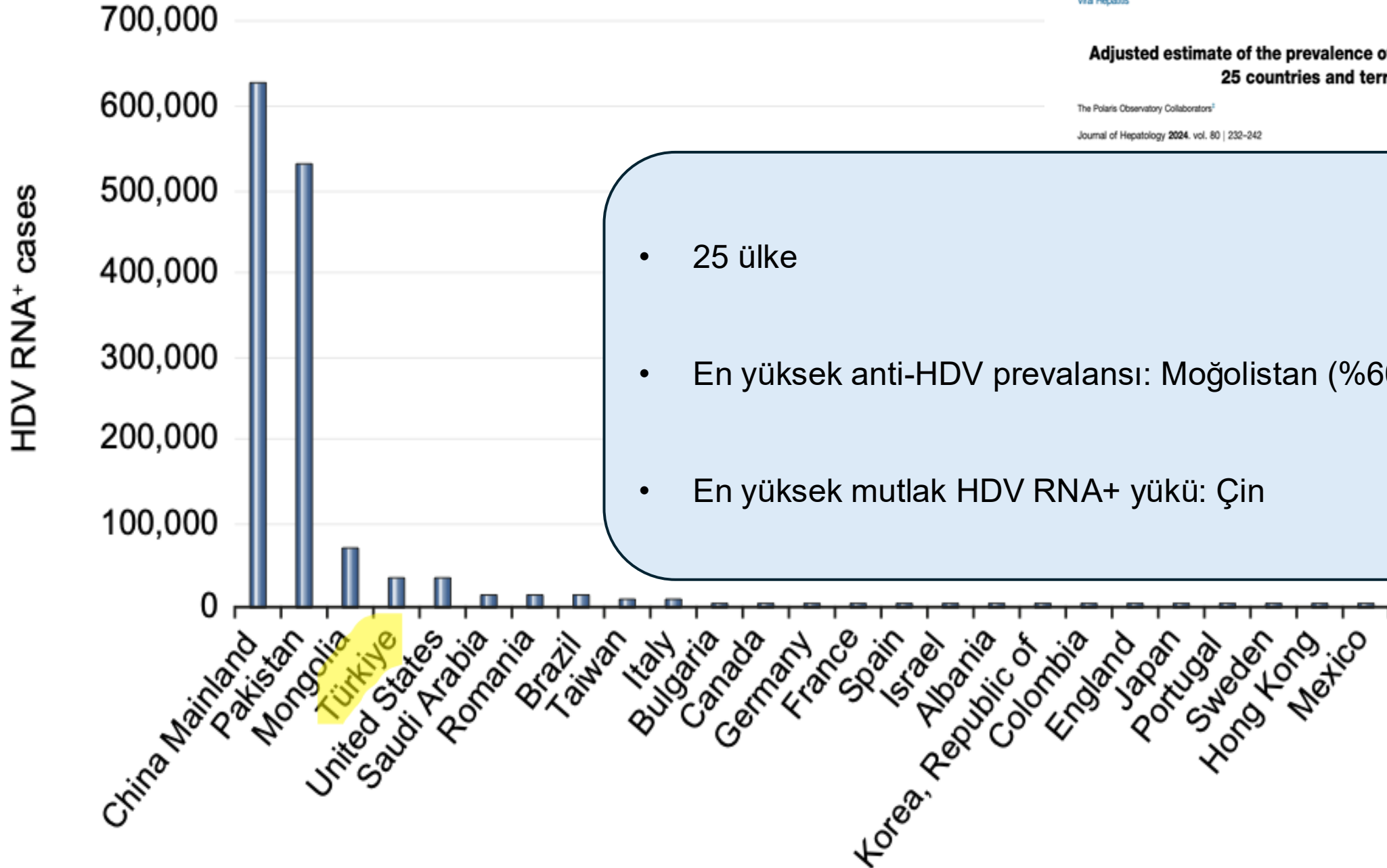
Veriler sınırlı, heterojen ve çelişkilidir; bölgeler arasında belirgin farklılıklar vardır ve örnekleme yanlılığı sık görölmektedir



Orta Afrika, Orta Asya ve Doğu Avrupa'nın bazı bölgelerinde HDV prevalansı yüksektir; bu bölgelerde HBV prevalansı da yüksektir



Veri yetersizdir veya hiç veri bulunmamaktadır



Kimler HDV açısından taranmalı?

HBsAg pozitifliği bulunan riskli bireyler

HDV prevalansı yüksek bölgeler

Düşük HBV-DNA düzeyi olanlar

İntravenöz ilaç uygulayıcıları

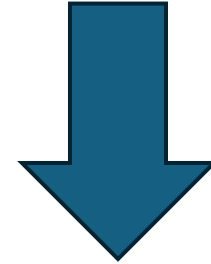
HCV ve HIV öyküsü olanlar

Çoklu cinsel partneri olanlar

MSM

KCFT yüksek olanlar

Güncel yaklaşım HBsAg
pozitifliği olan TÜM
BİREYLERDE HDV
taranması!!!



REFLEKS TEST

Implementation of anti-HDV reflex testing among HBsAg-positive individuals increases testing for hepatitis D

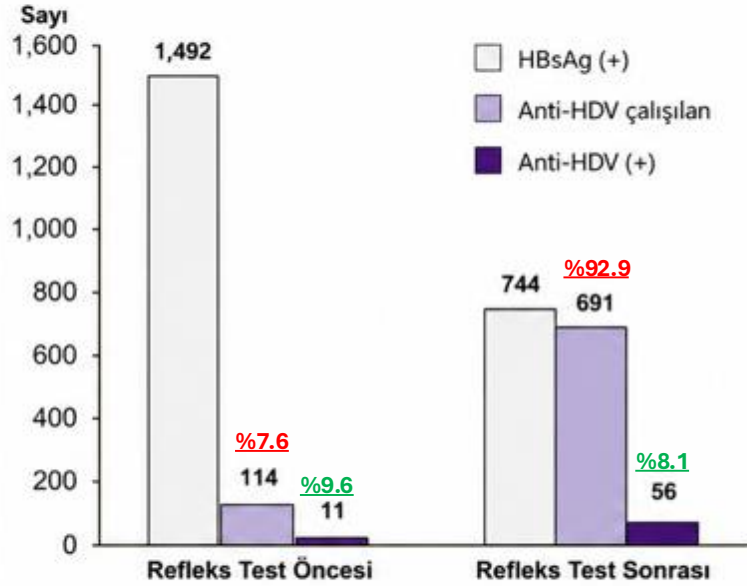
Adriana Palom,^{1,2,†} Ariadna Rando-Segura,^{3,†} Judit Vico,¹ Beatriz Pacín,^{3,4} Elena Vargas,^{1,2} Ana Barreira-Díaz,^{1,2,5} Francisco Rodríguez-Frías,^{3,4,5} Mar Riveiro-Barciela,^{1,2,5} Rafael Esteban,^{1,2,5} Maria Buti^{1,2,5,*}

GRAFİKSEL ÖZET



AMAÇ: Akademik bir hastane ve birinci basamak sağlık merkezlerinden örnek kabul eden merkezi bir laboratuvarıda saptanan tüm HBsAg pozitif örneklerde anti-HDV refleks test uygulamasının etkisini değerlendirmek.

Refleks Test Öncesi ve Sonrası Anti-HDV Taraması



HDV-RNA Pozitifliğine Göre Anti-HDV Pozitif Hastaların Başlangıç Özellikleri

SADECE RİSKLİ BİREYLERDE TARAMA
HDV-RNA pozitifliği bulunanların %80'ı kayıp hasta
REFLEKS TESTİ RUTİN HALE GETİRİN

Etik: Enjeksiyon ilaç kullanımı



- Anti-HDV refleks test uygulaması, kronik hepatit D tanı sayısını yaklaşık **5 kat artırmıştır**.
- Anti-HDV pozitif ve HDV-RNA pozitif hastaların **%60'ında** bilinen herhangi bir risk faktörü bulunmamaktadır.
- Yalnızca risk faktörlerine dayalı tarama stratejileri **yetersiz** kalmaktadır.

Türkiye'de HDV Prevalansı

• Genel Prevalans



2-5 %

• Bölgesel (2006–2022)



⚠ Yüksek Riskli Grup



0% 5% 10% 15% 20% 25% 30%



ÇALIŞMA TASARIMI

Çok merkezli, prospektif • 20.000 HBsAg(+) hasta • 250 aile hekimi eğitimi
Diyarbakır, Şanlıurfa, Batman, Mardin

TEMEL BULGULAR



20.000 HBsAg(+)

Yaş ort. 38.2 • %64.3 erkek

Toplam hasta

Find HDV and Determine Its Status in Türkiye "SITU(HD)VATION TÜRKİYE"

Türkiye'de HDV'yi Bulmak ve Durumunu Belirlemek: SITU(HD)VATION TÜRKİYE

• Mustafa Kemal Çelen¹, • Çiğdem Mermutluoğlu¹, • Yeşim Taşova², • İsmail Yıldız³, • Yakup Demir⁴,
• Pinar Çakmak⁵, • Tuba Damar Çakırca⁶, • Ülkiye Yetim⁷, • Yaşar Bayındır⁸

¹Dicle University Faculty of Medicine, Department of Clinical Microbiology and Infectious Disease, Diyarbakır, Türkiye

²Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Clinical Microbiology and Infectious Disease, Adana, Türkiye

³Dicle University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Diyarbakır, Türkiye

⁴Memorial Dicle Hospital, Clinic of Clinical Microbiology and Infectious Disease, Diyarbakır, Türkiye

⁵Mardin Training and Research Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Mardin, Türkiye

⁶Şanlıurfa Training and Research Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Şanlıurfa, Türkiye

⁷Batman Training and Research Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Batman, Türkiye

⁸Ankara Güven Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Türkiye



%5.1 (n=1.019)

Bölgesel prevalans — Güneydoğu

Anti-HDV seropozitif



%36 (n=367)

1.019 anti-HDV(+) hasta arasında

HDV RNA >500 kopya



LSM + CAP ölçüldü

Sirozu olan hastalar uzman kliniğe yönlendirildi

Fibrozis (FibroScan)



Anti-HDV(+) hastalarda

HIV testi yapıldı: 18 hasta (1,8%).

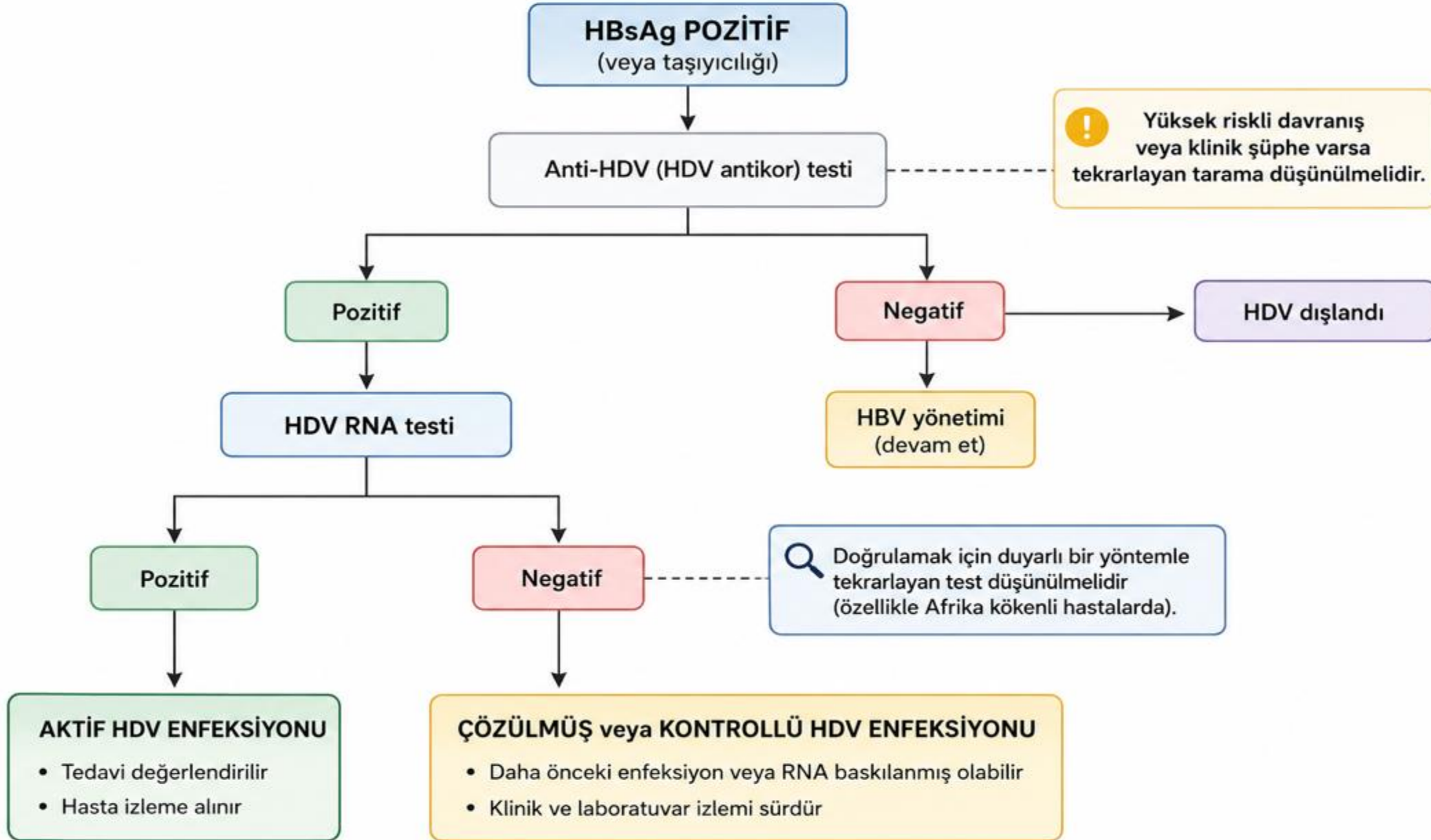
HIV ko-enfeksiyonu

- **30.546** HBsAg(+) hasta
- **63.5% Genel HDV tarama oranı**
- **COVID Sonrası:**
 - Gastroenteoloji kliniklerinde tarama sabit (%61–67)
 - fakat Enfeksiyon Hastalıkları'nda %74'ten %57'ye geriledi

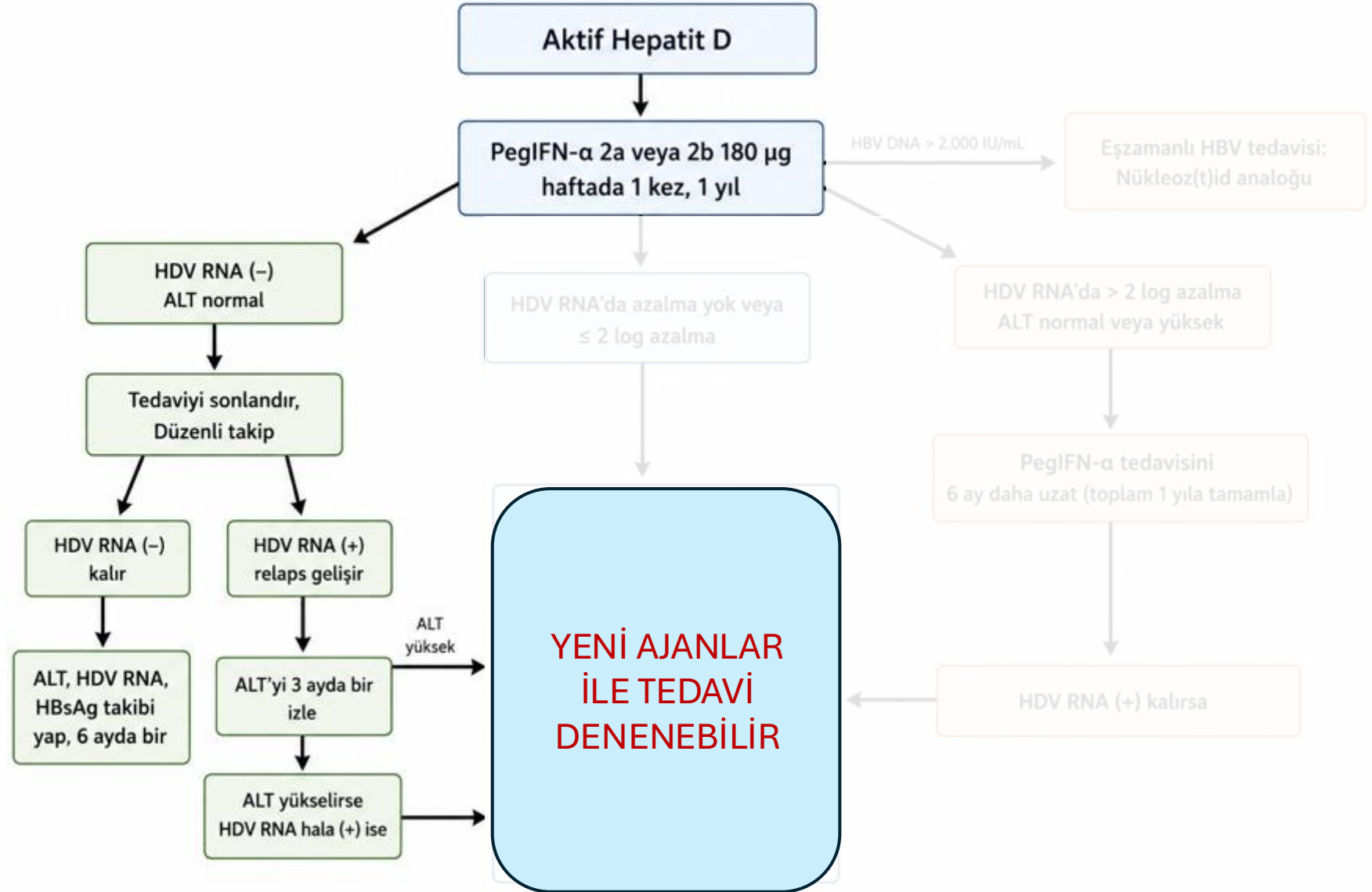
Bölgesel Karşılaştırma — SET vs WT

Parametre	Güneydoğu (SET)	Batı Türkiye (WT)	p değeri
Anti-HDV tarama oranı	79%	50%	p<0.001
Anti-HDV pozitiflik	7.0% (411/5.876)	4.9% (95/1.940)	—
Siroz oranı (HDV+)	23.5%	4.5%	p<0.001
Trombosit (medyan)	198×10⁹/L	212×10⁹/L	p=0.003
SET kökenli HDV+ hasta	81.2%	—	p=0.001

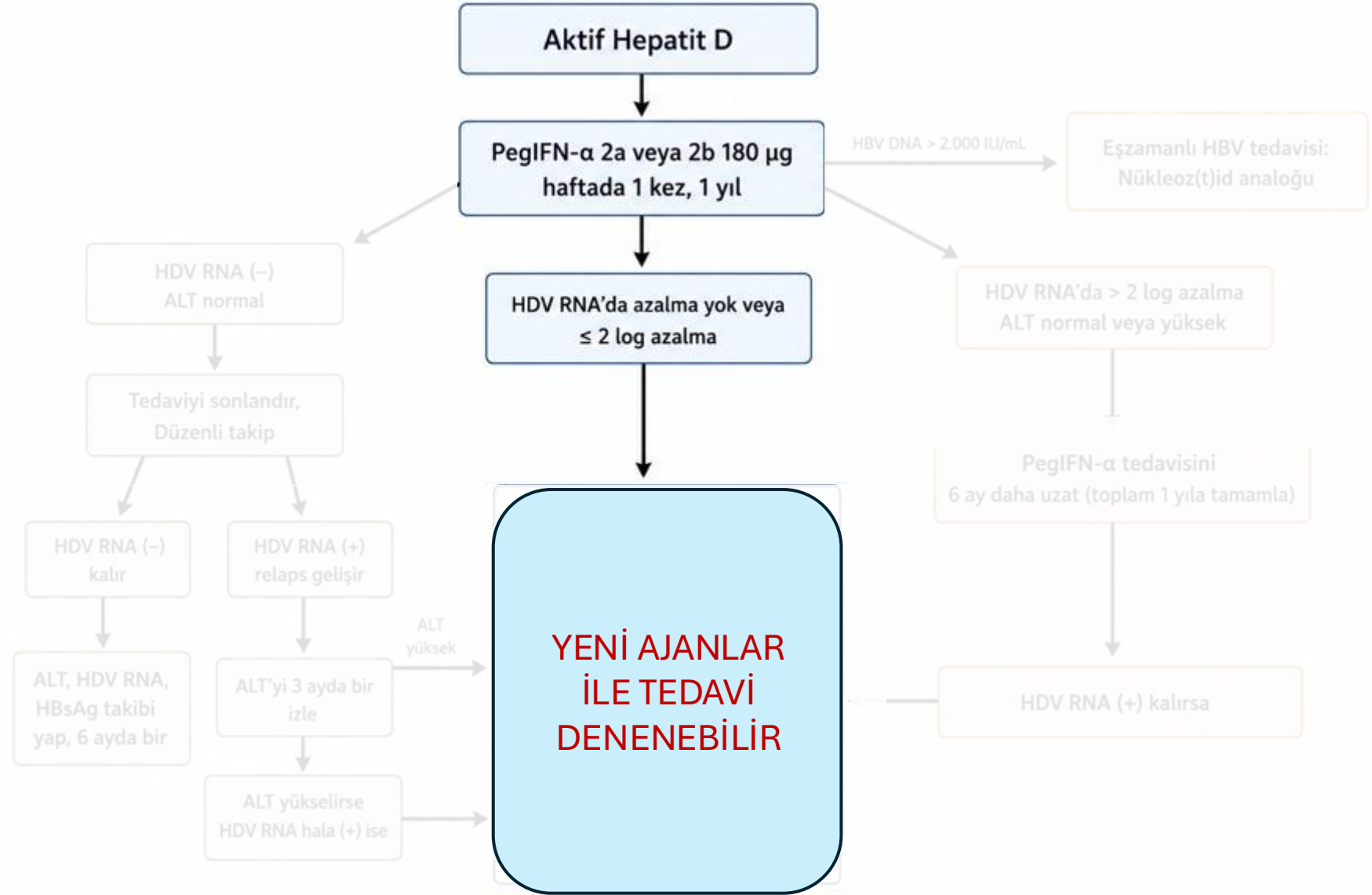
HDV TARAMA VE TANISAL ALGORİTMA



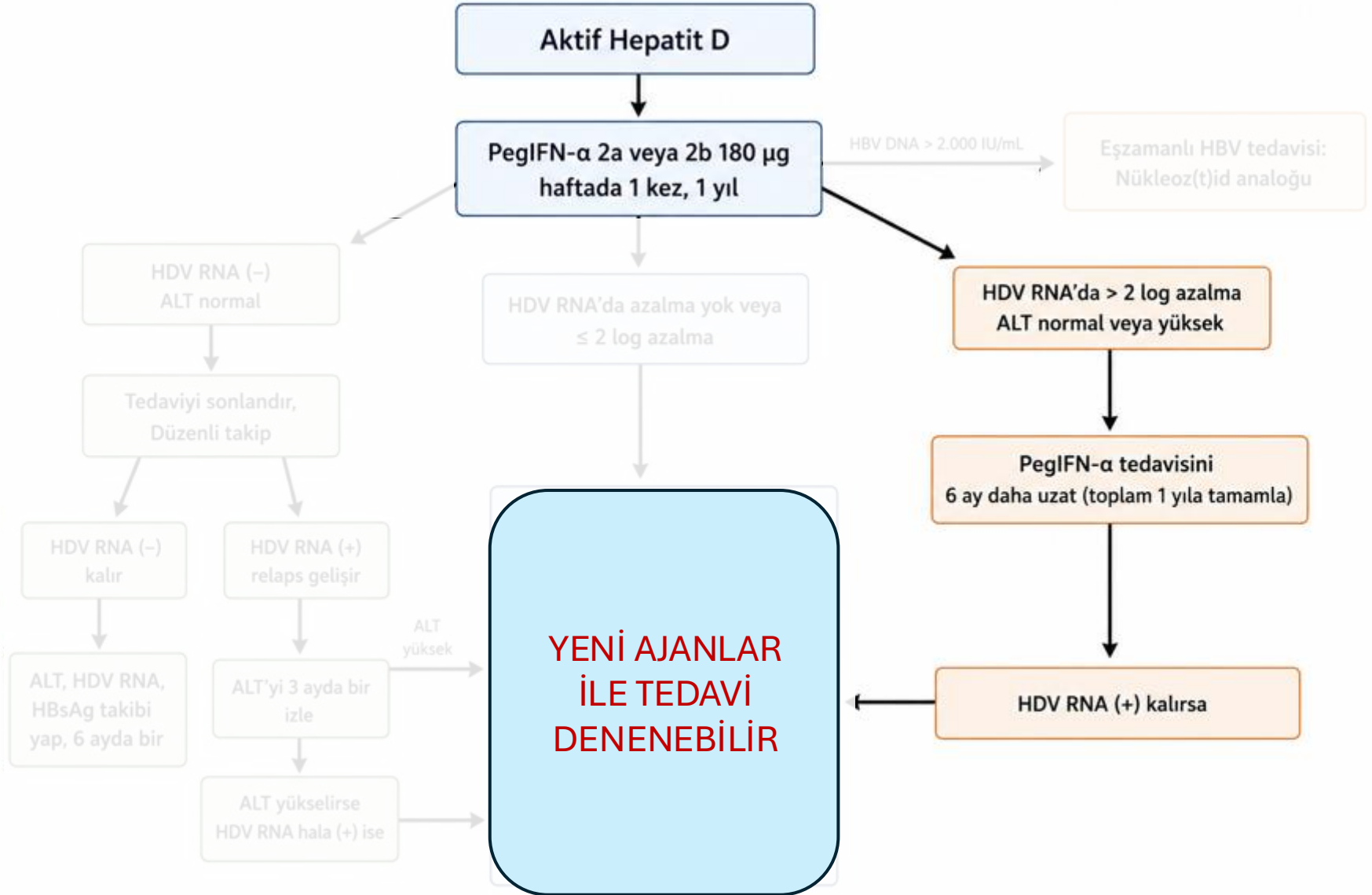
TEDAVİ ŞEMASI



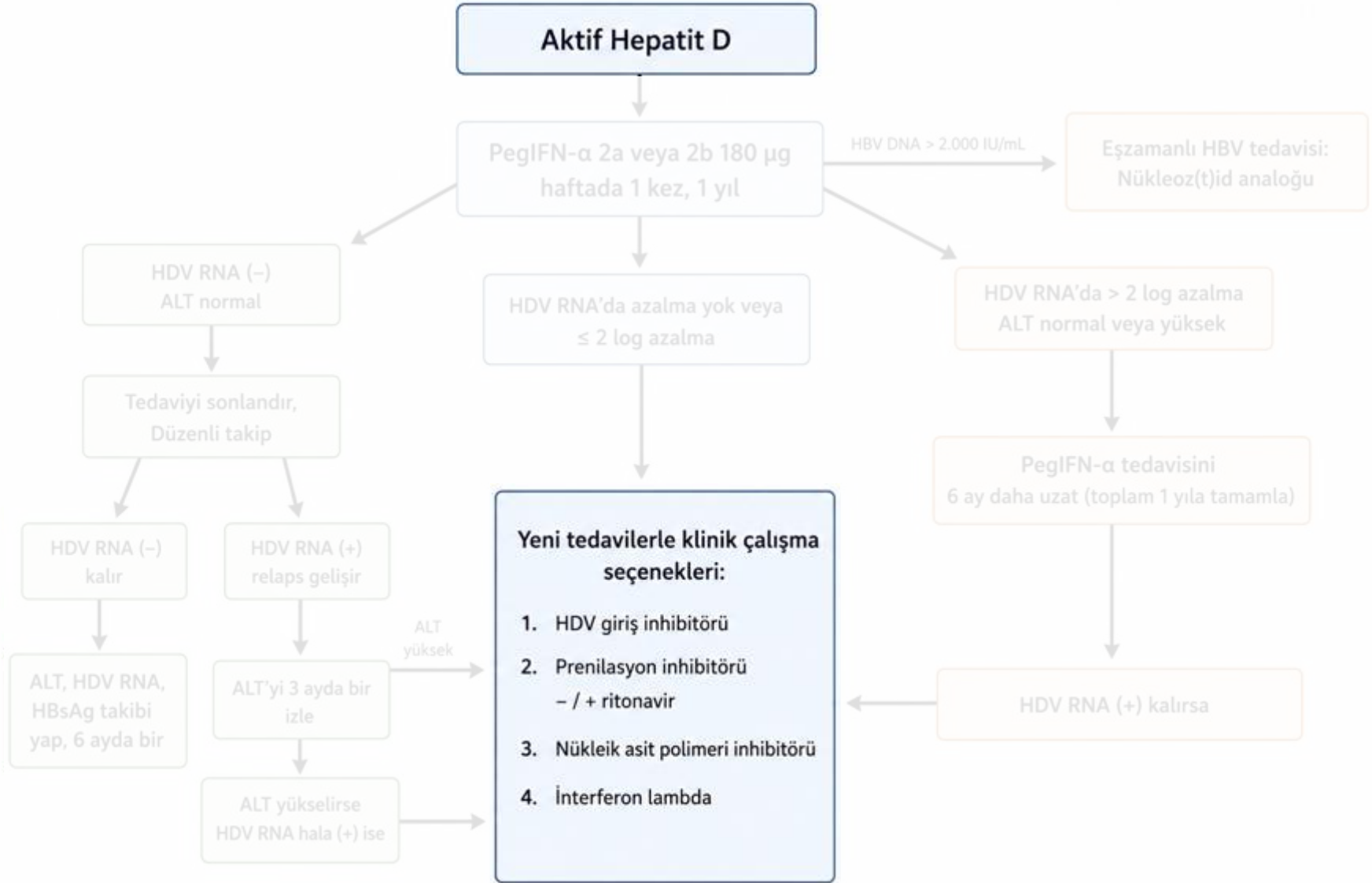
TEDAVİ ŞEMASI



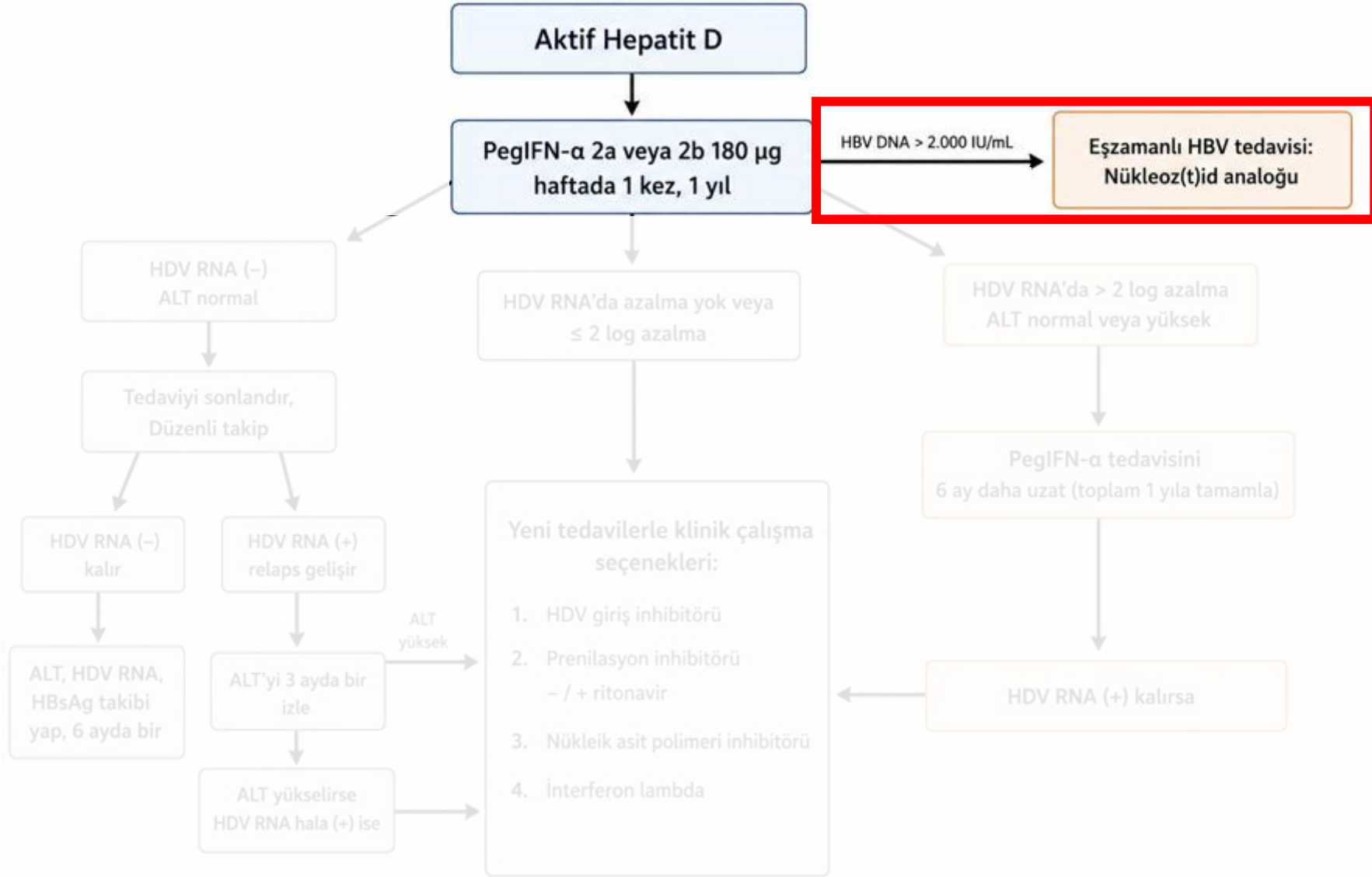
TEDAVİ ŞEMASI



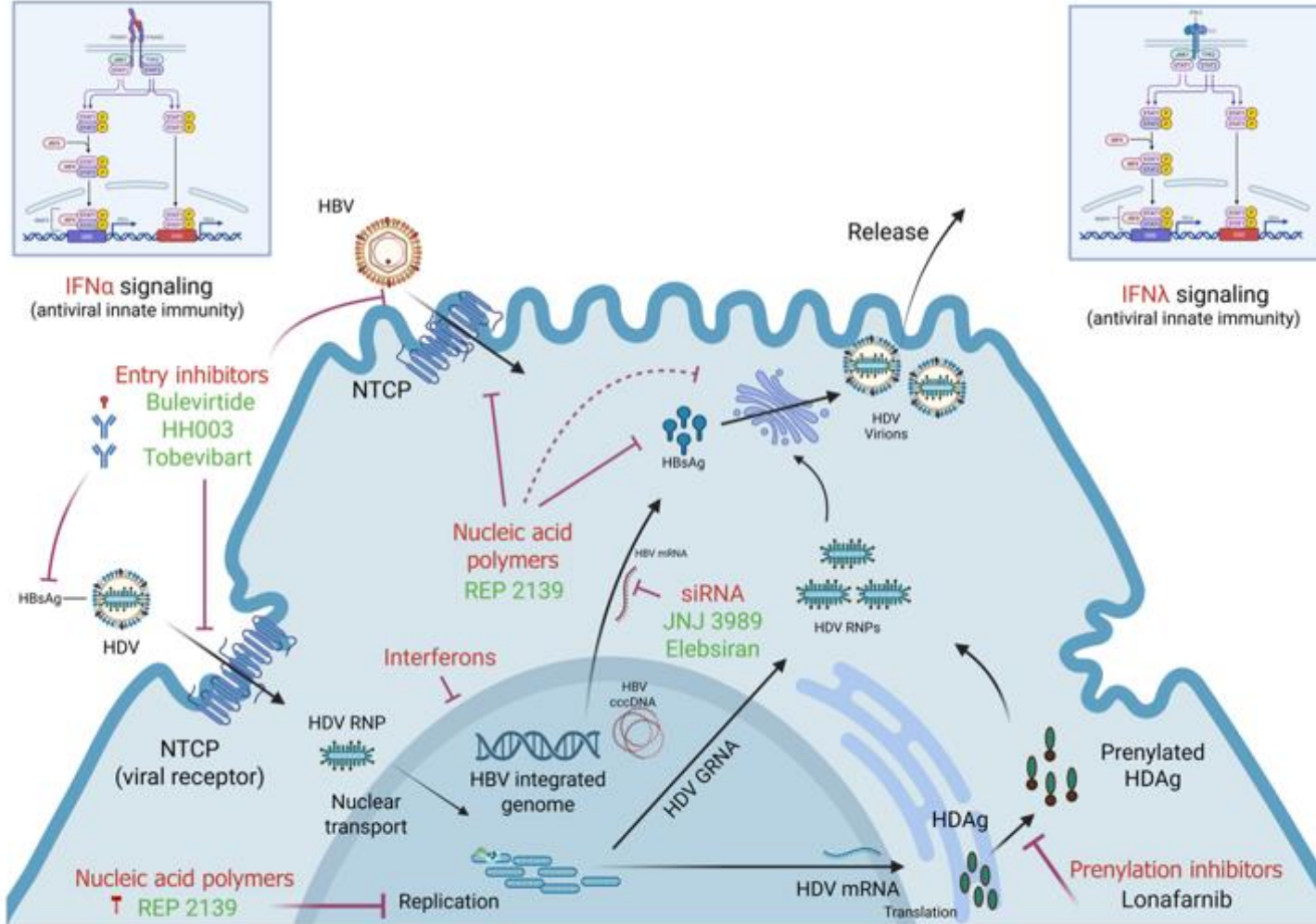
TEDAVİ ŞEMASI



TEDAVİ ŞEMASI



HDV Replikasyon Döngüsü ve Terapötik Hedefler



İlaç Hedef Noktaları

Adım 1 — Viral Giriş (NTCP)

Bulevirtide

EMA 2020 / FDA 2023 — 2 mg/gün SC

Tobevibart

Anti-HBsAg mAb — ECLIPSE Faz 3 (NCT06903338)

Brelovitug (BJT-778)

Anti-HBsAg mAb — AZURE Faz 2b/3 (NCT06907290)

Libevitug (HH-003)

Anti-PreS1 mAb — Çin'de onaylı (Ocak 2026) · FDA BTD Kasım 2024 · Faz 2b: %44 kombine yanıt

Adım 2— RNA Replikasyonu

PEG-IFN alfa

Antiviral + immünomodülatör etki

Adım 3— Virion Montajı

Lonafarnib + RTV

Farnesyltransferaz inhibitörü — D-LIVR Faz 3

Adım 4— HBsAg / Salınım

REP-2139-Ca

Nükleik asit polimeri — Faz 2 (NCT02233075)

Elebsiran (VIR-2218)

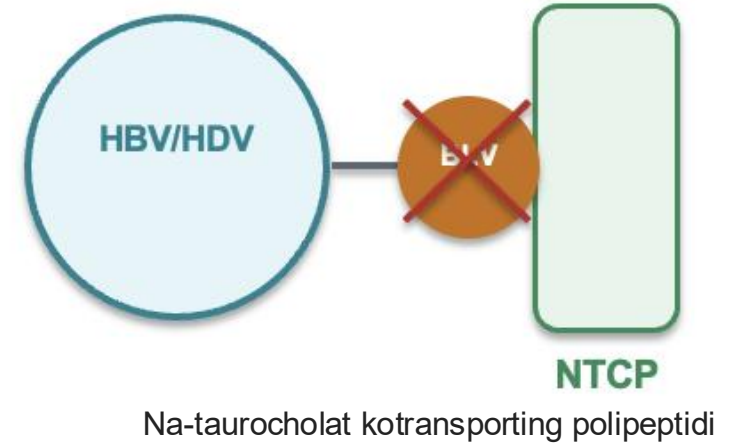
siRNA — HBV pgRNA hedefi, ECLIPSE Faz 3

JNJ-3989

siRNA — HBV mRNA hedefi, Faz 2

Bulevirtide (Myrcludex B, Hepludex)

- HBV zarf proteinin Pre-S1 alanından üretilen ve deri altına enjekte edilen sentetik lipopeptittir
- NTCP(Na-taurocholat kotransporting polipeptidi) reseptörüne bağlanarak HBV'nin girişini engeller.
- **Faz çalışmalarında**
 - **ALT normalizasyonu**
 - **HDV-RNA kaybı (2 log düşüş)**
- Ancak KVV oranı düşük, daha uzun süreli tedavi???
- Düşük advers olay riskine sahiptir.
- Önerilen dozlama 2 mg/gün sc.



Bulevirtide faz çalışmaları (MYR programı)

MYR-201

- BLV monoterapisi, Peg-IFNα ve kombinasyon kolları
- Kombinasyon kolu daha etkin

MYR-202 | Faz 2

- BLV 2 / 5 / 10 mg + TDF vs TDF
- Doza bağlı etki saptanmış
- Tedavi kesilince rebound geliştiği görülmüş

MYR-203 / MYR-204

- BLV + Peg-IFNα yanıt daha güçlü
- En güçlü sonuç: BLV 10 mg + Peg-IFNα = %46

MYR-301 | Faz 3

- EMA onayının temel verisi

Faz çalışmaları, bulevirtide'in kronik HDV'de etkili olduğunu; monoterapinin uzun süreli kontrol, Peg-IFN kombinasyonunun ise finite therapy açısından daha güçlü bir yaklaşım sunduğunu göstermektedir.

Bulevirtide Gerçek Yaşam Verileri: Avrupa Kohortları

114 hastalık gerçek yaşam serisi

Almanya, 16 merkez • retrospektif gerçek yaşam deneyimi

n = 114
52% sirotik

%76
Toplam virolojik
yanıt (n: 114)

%58
24. hafta virolojik
yanıt (n: 33)

- HDV RNA'da ≥ 2 log düşüş veya saptanamazlık yanıt olarak tanımlandı
- ALT düzeylerinde iyileşme virolojik yanıtı bağımsız da gözlemlendi
- İlaç ilişkili ciddi advers olay bildirilmedi

SAVE-D Avrupa sirotik kohort

HDV ilişkili siroz • BLV 2 mg/gün • 96 haftaya kadar monoterapi

n = 244
95% Child-Pugh A
Medyan tedavi: 92
hf

Virolojik yanıt

65%

48 hf



79%

96 hf

Biyokimyasal
yanıt

61%

48 hf



64%

96 hf

Kombine yanıt

44%

48 hf



54%

96 hf

- AST, GGT, albümin, IgG ve karaciğer sertliği değerlerinde anlamlı iyileşme
- 96. haftada HCC ve dekompanseasyon riski düşük bildirildi
- 96. hafta kümülatif risk: de novo HCC %3.0; dekompanseasyon %2.8.
- Serum safra asidi artışı sık; pruritus çoğunlukla hafif ve geçici

Almanya ve Avrupa SAVE-D kohortlarında bulevirtide'in faz 3 sonuçlarıyla uyumlu biçimde %70 üzerinde virolojik ve %60 üzerinde biyokimyasal yanıt ile etkili ve iyi tolere edilen uzun süreli bir tedavi seçeneği olduğunu desteklemiştir.

Bulevirtide Gerçek Yaşam Verileri: Fransa ve İtalya

Fransa çok merkezli erken erişim programı

- **BLV ± PEG-IFN**
- 2 yıllık gerçek yaşam verisi
- Kombine yanıt: yaklaşık %52
- BLV monoterapi: virolojik yanıt yaklaşık %68
- BLV + PEG-IFN: virolojik yanıt yaklaşık %71
- En sık laboratuvar anormallliği: bilirubin yükselmesi
- Ölüm bildirilmedi

İtalya: KSPH'li kompanse sirotik kohort

BLV 2 mg/gün monoterapi, 48 hafta • n=18

%78

Virolojik yanıt
(≥ 2 log HDV RNA düşüşü)

%23

HDV RNA
saptanamazlığı

16.4→13.7

Karaciğer sertliği
(kPa)

- AST ve GGT'de düzelme, albüminde artış
- 48 haftada dekompanseasyon veya HSK gelişmedi
- Yan etkiye bağlı tedavi kesilmesi olmadı
- BLV, KSPH'li sirotik hastalarda güvenli ve etkili görüldü

Fransa ve İtalya Gerçek yaşam verileri, bulevirtide'in ileri karaciğer hastalığında da etkili ve iyi tolere edilen bir seçenek olduğunu desteklemektedir.

ÜLKEMİZDE BULEVİRTİDE DENEYİMİ ?

Turkish Real-World Effectiveness and Safety of Bulevirtide in Chronic Hepatitis Delta: A Multicentric Experience with Long-Term Follow Up

Muge Ozari Gulnar
Mustafa Kemal Celen
Mehmet Akif Yağlı
Özgür Aktaş
Gökhan Kabaçam
Mujdat Zeybel
Yılmaz Çakaloğlu
Murat Akyildiz
Sabahattin Kaymakoğlu
Cihan Yurdaydin

Method:

33 patients with CHD who initiated BLV therapy between 2020-2023 were analyzed. All patients had baseline detectable HDRNA and elevated ALT. Five patients had decompensated cirrhosis all other patients had compensated liver disease. Seven patients used the European label Hepcludex, and remaining 26 patients received Myrcludex from Russia. Primary outcomes were VR (defined as undetectability or > 2 log decrease in HDVRNA) and BR (defined as ALT normalization) at end of on-treatment follow-up (FU). VBr was defined as an increase of HDV RNA > 1log from nadir or HDV RNA becoming detectable after undetectability. Statistical analyses included t and Mann-Whitney U tests for continuous and Fisher's exact and Chi-squared tests for categorical variables.

Results:

- 33 Hepatit Delta hastası
 - (5 dekompanse KC-S)
- Bulevirtide 2 mg
- 12 aylık tedavinin sonunda
 - VR %70.4 ile literatür uyumu

Conclusion:

In this real-world Turkish cohort, BLV demonstrated VR in 74% of patients at 12 months on-treatment and, maintained VR in the majority throughout 36 months. An unexpected high VBr rate was observed with the Russian BLV. Patients denied non-compliance.

DİĞER AJANLAR

- NAP (REP 2139)

- LONAFARNİB

- PEG-İFN LAMBDA

- BRELOVİTUG

- LİBEVİTUG

- ELEBSİRAN (VIR-2218)

- TOBEVİBART (VIR-3434)

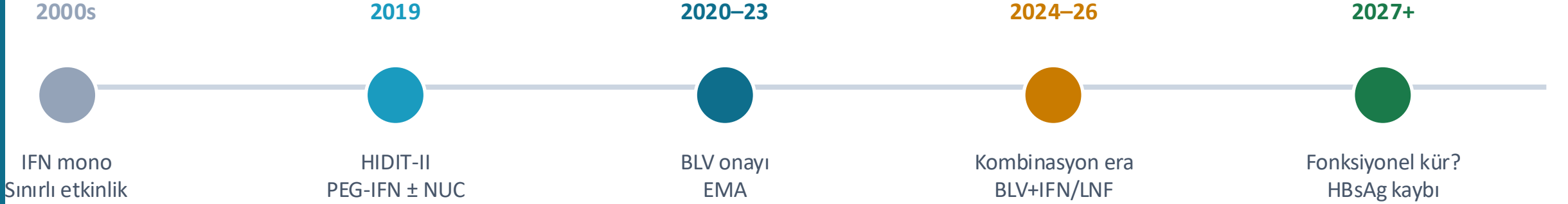
Tobevibart+ Elebsiran

- Giriş ve salınım aşamasında etkili
- 96. hafta HDV-RNA negatifliği: %88
 - Monoterapi: %46
- 48. haftada HBsAg < 10 IU/mL: %91
 - Monoterapi: %21
- Yüksek oranlarda ALT normalizasyonu

- Nötrolizan monoklonal antikor (Ig G1)
- HBsAg'ye yüksek affinite ile bağlanır ve HBV ve HDV partiküllerini nötralize eder.

Gelecek Perspektifi: Kombine Stratejiler ve Fonksiyonel Kür Hedefi

Tedavi Paradigmasındaki Evrimi



Umut Vaat Eden Kombinasyon Stratejileri (2025-2027)

BLV + Lonafernib (LNF+RTV)

HIDIT-3 / LOWR-BLV Pilot

Giriş + tomurcuklanma çift blok — Sinerjistik iki farklı adım hedeflemesi

HIDIT-3 pilot (2024) ve LOWR-BLV kombinasyon verileri değerlendiriliyor

Tobevibart+ VIR-2218 (Elebsiran)

SOLSTICE · NCT05461170

NTCP inhibisyonu + HBV pgRNA siRNA (VIR-2218) → HBsAg supresyonu

SOLSTICE Faz 2: Tobevibart+Elebsiran kolunda %100 virolojik yanıt (24 hf)

BLV + REP-2139 + PEG-IFN

REP-301 / REP-301-LTF · NCT02233075

alfa

Üçlü kombinasyon → HBsAg yıkımı + immün yeniden düzenleme → fonksiyonel kür

REP-301-LTF: 3.5 yıl takip — 4/11 hastada HBsAg kaybı kalıcı

Tobevibart + Elebsiran

ECLIPSE 1/2/3 · NCT06903338

ECLIPSE Faz 3 programı: ECLIPSE-1 (deferred), ECLIPSE-2 (BLV yanıtı), ECLIPSE-3 (BLV baş-başa)

Sonuçlar bekleniyor...EMA ve FDA için dayanak olabilir !!!

Özetle...

Gelecekte tedavi yaklaşımı; hedefe yönelik kombinasyonlar ve fonksiyonel kür stratejileri üzerine kurulacaktır

Tobevibart + elebsiran ve brelovitug gibi yeni ajanlar, HDV tedavisinde umut verici seçeneklerdir

Aklımdaki soru?

- Bu ajanlar HBV için kullanılabilir mi?
- Sterilizan kür mümkün değil
- Fonksiyonel kür için güçlü silahlar olabilir mi



TEŞEKKÜRLER